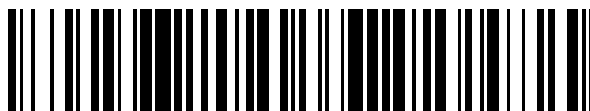


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 405**

51 Int. Cl.:

A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61F 2/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2011** **E 11186402 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018** **EP 2572701**

54 Título: **Composiciones que comprenden retinoide y un inhibidor de NFkB y sus métodos de uso**

30 Prioridad:

25.10.2010 US 911038

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
15.03.2018

73 Titular/es:

JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US

72 Inventor/es:

ODDOS, THIERRY

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 659 405 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN**Composiciones que comprenden retinoide y un inhibidor de NFkB y sus métodos de uso**CAMPO DE LA INVENCION

5 Se proporciona una composición que comprende un retinoide, un inhibidor de NFkB y un transportador tópico cosméticamente aceptable. La composición es útil para aplicación tópica a la piel.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los retinoides son conocidos por tratar diferentes condiciones de la piel tales como acné y fotoenvejecimiento. Sin embargo, los retinoides usados para aplicación tópica, como ácido retinoico, retinaldehído o retinol pueden, en ciertos casos, dar como resultado enrojecimiento, picor, escozor, descamación cutánea u otras manifestaciones de irritación. Los inventores han considerado que una posible solución para reducir la irritación es usar menores concentraciones de retinoides en la composición tópica. Sin embargo, las composiciones con menores niveles de retinoides pueden tener comprensiblemente una menor eficacia. El documento de patente WO 2008/148016 se ocupa de la inhibición de los signos de envejecimiento al inhibir la activación de NF-Kappa-B usando un péptido. Los inventores han descubierto sorprendentemente que una clase particular de compuestos antiinflamatorios, agentes que inhiben el factor de transcripción celular nuclear Kappa-B (NFkB), pueden combinarse con retinoides de una manera que proporcionen un incremento sinérgico sorprendentemente grande e inesperado en la actividad del retinol, como lo mide la expresión del gen CRABP2.

RESUMEN DE LA INVENCION

25 En un aspecto, la invención proporciona una composición como la definida en la reivindicación adjunta 1 que comprende un retinoide, un inhibidor de NFkB y un transportador tópico cosméticamente aceptable, donde la cantidad de retinoide en la composición es de 0,01% a 0,075% por peso de la composición, y donde dicho inhibidor NFkB se selecciona del grupo consistente en resorcinolos sustituidos, (E)-3-(4-Metilfenilsulfonilo)-2-propenonitrilo y combinaciones de los mismos.

30 En otros aspectos, la invención proporciona una composición de la invención para su uso como se define en las reivindicaciones adjuntas 10 a 13.

35 En otros aspectos, la invención proporciona los métodos no terapéuticos definidos en las reivindicaciones adjuntas 14 a 16.

Otras características y ventajas de la presente invención serán aparentes a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 Se cree que un experto en la técnica puede, en base a la descripción aquí dada, utilizar la presente invención al máximo. Las siguientes realizaciones específicas se construirán como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la divulgación de ninguna manera.

45 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que la invención pertenece. A menos que se indique lo contrario, una cantidad, porcentaje o concentración se refiere a una cantidad, porcentaje o concentración por peso (esto es, % (P/P)). A menos que se establezca lo contrario, todos los rangos están incluidos en los extremos, por ejemplo, "de 4 a 9" incluye los extremos 4 y 9.

50 Como aquí se usa, "aplicar tópicamente" significa poner capas directamente o extender sobre la piel externa, el cuero cabelludo o pelo, por ejemplo, usando las manos o un aplicador tal como una toallita, rodillo o spray.

55 Como aquí se usa, "cosméticamente aceptable" significa que los ingredientes que el término describe son adecuados para su uso en contacto con tejido (por ejemplo, la piel o el pelo) sin inapropiada toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica o similar.

60 Como aquí se usa, el término "tratar" o "tratamiento" significa el tratamiento (por ejemplo, alivio o eliminación de síntomas y/o cura) y/o prevención o inhibición de la condición (por ejemplo, una condición cutánea).

65 Las composiciones de la presente invención son adecuadas para tratar piel de mamíferos, por ejemplo, para mejorar varios signos de envejecimiento de la piel, tales como firmeza, textura o la aparición de arrugas. Como aquí se usa, "piel que necesita mejorar los signos de envejecimiento" significa una piel que está, aunque no se limita a, hundida, floja, laxa, áspera, arrugada, fina o irregular. Mejorar los signos de envejecimiento significa mejorar la

firmeza de la piel, mejorar la textura de la piel, mejorar la aparición de líneas o arrugas en la piel, mejorar el tono de piel o el tratamiento de agresiones externas en la piel.

Como aquí se usa, “mejorar la firmeza de la piel” significa mejorar la firmeza o elasticidad de la piel, prevenir la pérdida de firmeza o elasticidad de la piel o prevenir o tratar piel hundida, laxa o floja. La firmeza o elasticidad de la piel pueden medirse mediante el uso de un cutómetro. Véase Manual de Métodos no invasivo y la piel, eds. J. Serup, G. Jemec & G. Grove, Capítulo 66.1 (2006). La pérdida de elasticidad o firmeza en la piel puede ser el resultado de un número de factores, incluyendo aunque sin limitar a, envejecimiento, cambios hormonales, trauma, daño medioambiental o el resultado de una aplicación de cosméticos en la piel.

Como aquí se usa, “mejorar la textura de la piel” significa alisar la superficie de la piel para eliminar bultos o fisuras sobre la superficie de la piel.

Como aquí se usa, “mejorar la aparición de líneas o arrugas en la piel” significa prevenir, retrasar, eliminar, o revertir el proceso de formación de arrugas y líneas finas en la piel.

Como aquí se usa, “tratamiento de agresiones externas en la piel” significa la reducción o prevención de daños de agresiones externas en la piel. Los ejemplos de agresiones externas incluyen, aunque no se limitan a, el daño a la piel por el uso de limpiadores (por ejemplo, limpiadores tópicos que contienen surfactantes), maquillaje, afeitado así como daño medioambiental como el de la luz UV (por ejemplo, daño solar de la luz solar o daño de fuentes no naturales como lámparas UV y simuladores solares), ozono, gases de escape, polución, cloro y compuestos que contienen color y humos de cigarrillos. Los efectos de agresiones externas sobre la piel incluyen, aunque no se limitan a, daño oxidativo y/o nitrosativo y modificaciones en lípidos, carbohidratos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y vitaminas. Los efectos de agresiones externas en la piel también incluyen, aunque no se limitan a, pérdida de viabilidad celular, pérdida o alteración de funciones celulares, y cambios en la expresión de gen y/o proteína.

Como aquí se usan, los términos “aclerar la piel” se refieren a aclarar, iluminar, blanquear y/o igualar el tono de piel, color de piel, y/o matiz de piel, y/o la reducción de piel cetrina, y/o iluminar y/o atenuar marcas hiperpigmentadas y/o lesiones que incluyen, aunque no se limitan a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de la edad, lentigos seniles, pecas, lentigos simples, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentigos, efélides, combinación de dos o más de los mismos y similares. En ciertas realizaciones, “aclerar la piel” también se refiere a aumentar el brillo, resplandor, translucidez y/o luminiscencia de la piel y/u obtener un apariencia de tono más radiante, brillantes, translúcido o luminosos o un tono de piel menos amarillo o cetrino. En ciertas realizaciones preferentes, “aclerar la piel” se refiere a aclarar e igualar el tono de piel, aumentar el brillo de la piel y/o aclarar las manchas de la edad.

Como aquí se usan, los términos “piel que necesita tratamiento para aclarar la piel” se refieren generalmente a una piel que muestra una o más propiedades seleccionadas del grupo consistente en: piel que tiene un valor medio de Ángulo Tipológico Individual (ATI) por debajo de 41 como lo determina la GUÍA COLIPA: GUÍA PARA LA DETERMINACIÓN COLORIMÉTRICA DE TIPO DE COLOR DE PIEL Y PREDICCIÓN DE LA DOSIS ERITEMATOSA MÍNIMA (DEM) SIN EXPOSICIÓN A UV publicada en 2007, que además se describe más abajo, piel oscurida y/o cetrina, incluyendo piel oscurida por UV, piel con tono irregular de piel, o piel con una o más marcas hiperpigmentadas y/o lesiones que incluyen, aunque no se limitan a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de la edad, manchas por el sol, lentigos seniles, pecas, lentigos simples, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentigos, efélides, combinación de dos o más de los mismos y similares. En las guías COLIPA, el color de la piel es una función definida del valor ATI como: piel muy clara >55; piel clara 41-55, piel intermedia 28-41 y piel bronceada <28. En ciertas realizaciones preferentes, “piel que necesita aclararse” se refiere a individuos que tiene un valor ATI inferior a 41, como aproximadamente 40 o menos, aproximadamente 35 o menos, aproximadamente 30 o menos o más preferentemente aproximadamente 28 o menos. En ciertas realizaciones preferentes, la presente invención está dirigida a composiciones y métodos para su uso en piel que necesita un tratamiento para aclarar la piel seleccionada de piel cetrina y/u oscurida. En ciertas realizaciones preferentes, la presente invención está dirigida a composiciones y métodos para su uso en piel que necesita un tratamiento para aclarar la piel seleccionado del grupo consistente en manchas por la edad, pegas, marcas que ha dejado el acné y combinaciones de dos o más de los mismos.

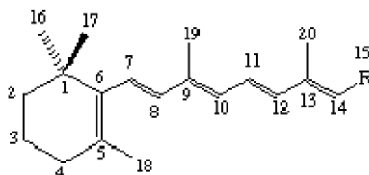
Las composiciones de la presente invención son también adecuadas para tratar acné. Como aquí se usa, “tratar acné” se refiere a mitigar, reducir, prevenir, mejorar o eliminar la presencia de signos o trastornos que resultan de las acciones de hormonas y otras sustancias en las glándulas sebáceas y folículos capilares, que típicamente llevan a poros obstruidos y la formación de lesiones inflamatorias y no inflamatorias en la piel. Específicamente, se refiere al tratamiento o prevención de imperfecciones, lesiones, granos pre-emergentes y espinillas. Como aquí se usa, un “grano pre-emergente” es un folículo inflamado que no es visualmente aparente sobre la superficie de la piel a simple vista (por ejemplo, como una lesión).

Como aquí se usa, "cosmético/a" se refiere a una sustancia o preparación embellecedora que conserva, restablece, concede, estimula o mejora la apariencia de la belleza corporal y realza la belleza o juventud, específicamente cuando se relaciona con la apariencia de tejido y piel.

Como aquí se usa, "cantidad cosméticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto fisiológicamente o composición activo suficiente para tratar uno o más signos de envejecimiento de la piel o acné, pero lo suficientemente bajo como para evitar serios efectos secundarios. La cantidad cosméticamente activa del compuesto o composición variará con la condición a ser tratada, la edad y condición física del usuario final, la severidad de la condición que se está tratando/previendo, la duración del tratamiento, la naturaleza de otros tratamientos, el compuesto específico o producto/composición empleado, el transportador particular cosméticamente aceptable y factores similares.

RETINOIDE

Las composiciones de la presente invención incluyen al menos un retinoide. Como aquí se usa, "retinoide" significa un compuesto de una clase de compuestos estructuralmente similares a la Vitamina A. como los caracterizados por la siguiente estructura:



donde R representa un grupo funcional como CH_2OH (retinol), CHO (retinal), CO_2H (ácido retinoico), CH_2OCOCH (acetato retinilo). Otros derivados son también adecuados, por ejemplo, otros ésteres como pamitato de retinilo, derivados de amina y similares. En una realización, el retinoide se selecciona de retinol, retinal, ácido retinoico, acetato de retinilo y pamitato de retinilo. En una realización preferente, el retinoide es retinol.

Los inventores han descubierto que los niveles de retinoide pueden mantenerse en niveles relativamente bajos en la composición, y seguir proporcionando una eficacia mucho mayor de la esperada. En ciertas realizaciones de la invención, la cantidad de retinoide (por ejemplo, retinol) en la composición no es superior a aproximadamente 0,075% por peso de la composición (por ejemplo, no más de aproximadamente 0,0026 moles por litro de composición o no más de aproximadamente 247.500 unidades internacionales de vitamina A por 100 gramos de composición). En ciertas realizaciones, la cantidad de retinoide en la composición es de desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,075% por peso de la composición (por ejemplo, desde aproximadamente 0,000349 a aproximadamente 0,0026 moles por litro de composición), como desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,06% por peso de la composición (por ejemplo, desde aproximadamente 0,000349 a aproximadamente 0,00209 moles por litro de composición). En una realización preferente, la composición comprende retinol en los rangos anteriores de concentración.

INHIBIDOR DE NFkB

Las composiciones de la presente invención incluyen al menos un inhibidor de NFkB se selecciona del grupo consistente en resorcinolos sustituidos, (E)-3(4-metilfenilsulfonil)-2-propenonitrilo, y combinaciones de los mismos. Como aquí se usa "inhibidor de NFkB" significa un compuesto que inhibe el factor nuclear de transcripción Kappa-B (NFkB). En una realización, el inhibidor de NFkB, cuando se prueba de acuerdo con el TEST DE INHIBICIÓN DE NFkB como se define más abajo, tiene una inhibición porcentual de NFkB de al menos aproximadamente 35%, preferentemente al menos aproximadamente 55%, más preferentemente al menos aproximadamente 70%, más preferentemente al menos aproximadamente 90%, cuando se prueba en una concentración que está preferentemente en el rango entre aproximadamente 1 microgramos y aproximadamente 100 microgramos por mililitro. Eso es, el compuesto demuestra la mencionada inhibición porcentual de NFkB en al menos una concentración en el rango de 1 microgramos por mililitro a 100 microgramos por mililitro. El compuesto no necesita proporcionar la mencionada inhibición porcentual de NFkB en todas las concentraciones desde 1 microgramos por mililitro a 100 microgramos por mililitro, pero proporciona la mencionada inhibición porcentual de NFkB en al menos una concentración en este rango.

En realizaciones preferentes, el inhibidor de NFkB tiene una inhibición porcentual de NFkB de al menos aproximadamente 35%, preferentemente al menos aproximadamente 55%, más preferentemente al menos 70%, más preferentemente al menos aproximadamente 90%, cuando se prueba en una concentración de 10 microgramos por mililitro.

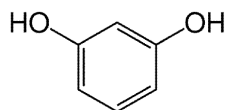
El TEST DE INHIBICIÓN DE NFκB se realiza de la siguiente manera. Se usan células FB293, una línea celular epitelial humana transfectada estable que contiene el gen reportero para NFκB. Pueden obtenerse de, por ejemplo, Panomics (Fremont, CA). Las FB293 se colocan en placas a una densidad de 5×10^4 células/mL en un medio adecuado, por ejemplo, medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con 10% suero fetal bovino (Invitrogen, San Diego, CA). Las células FB293 se estimulan con 100 ng/mL de Factor-α de Necrosis Tumoral (TNFα, disponible en Sigma-Aldrich de St. Louis, MO) en presencia de la muestra de la prueba. Por separado, se prueba una muestra control donde se aplica la muestra de la prueba. Después de una incubación de 24 horas a 37°C con 5% CO₂, las células se lisan con 40 μl de tampón de lisis reportero (Promega, Madison, WI). Una alícuota de 20 μl del lisado se somete a ensayo usando un kit de ensayo de luciferasa (Promega) y se contabilizan para 10 s en un luminómetro Lmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con los datos representados como unidad de luz relativa/segundo. La inhibición porcentual de NFκB de la muestra de la prueba se calcula como:

$$\text{Inhibición NFκB} = [1 - (L_{\text{muestra}}/L_{\text{control}})] * 100$$

donde L_{muestra} es la luminiscencia de la muestra y L_{control} es la luminiscencia del control

En la invención, el inhibidor de NFκB se selecciona del grupo consistente en los siguiente compuestos: resorcinoles sustituidos, (E)-3(4-metilfenilsulfonyl)-2-propenonitrilo (como "Bay 11-7082", comercialmente disponible en Sigma-Aldrich de St. Louis, Missouri), y combinaciones de los mismos.

En una realización preferente, el inhibidor de NFκB es un resorcinol sustituido. El resorcinol es un compuesto dihidroxi fenol (esto es, 1,3 dihidroxi benceno) que tiene la siguiente estructura:



Como aquí se usa, "resorcinol sustituido" significa resorcinol que comprende al menos un sustituyente en la posición, 2, 4, 5 o 6. Así, el resorcinol sustituido puede tener como mínimo una y como máximo 4 sustituyentes. Las posiciones 1 y 3 del resorcinol sustituido comprenden grupos -OH, como se ha mostrado anteriormente.

Es muy preferente que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido estén libres de fracciones de fenilo (aromáticas -C₆H₅). En ciertas realizaciones, todos los sustituyentes están libres de fracciones aromáticas (con o sin heteroátomos).

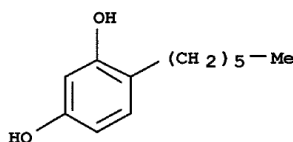
En otra realización, es preferente que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido estén libre de funcionalidades de cetona (carbonilos unidos a otros dos átomos de carbono).

En ciertas realizaciones preferentes, todos los sustituyentes del resorcinol sustituido están libres de funcionalidades de fenilo y funcionalidades de cetona.

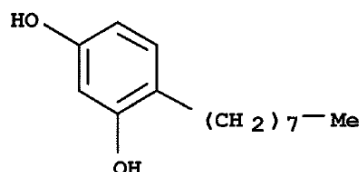
En ciertas realizaciones preferentes, el resorcinol sustituido comprende al menos un sustituyente que comprende de 5 a 11 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 5 a 9 átomos de carbono, más preferentemente de 5 a 8 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, al menos un sustituyente comprende un grupo alquilo, como aquel que tiene el número de átomos de carbono descritos anteriormente. El grupo alquilo está preferentemente no saturado.

En ciertas realizaciones, la posición 4 del resorcinol no está sustituido y, en ciertas realizaciones, solamente la posición 4 está sustituida. En otra realización, la posición 4 está sustituida por un grupo alquilo. En ciertas realizaciones preferente, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que comprende un grupo alquilo. En ciertas otras realizaciones preferentes, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que consiste en un grupo alquilo directamente unido al anillo benceno.

Los resorcinoles sustituidos particularmente adecuados incluyen 4-hexilresorcinol y 4-octilresorcinol, particularmente 4-hexilresorcinol. Las estructuras de 4-hexilresorcinol y 4-octilresorcinol se muestran más abajo:



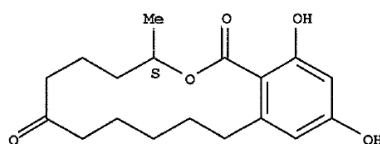
4-Hexilresorcinol



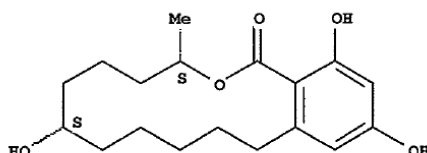
4-Octilresorcinol

4-Hexilresorcinol está disponible en el mercado como "SYNOVEA HR" de Sytheon de Lincoln Park, NJ. 4-Octilresorcinol está disponible en el mercado en City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

En ciertas realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos dos sustituyente en las posiciones 2, 4, 5 o 6. Tales sustituyentes pueden unirse opcionalmente para formar un anillo, como un hidrocarburo alifático cíclico que opcionalmente comprende heteroátomos como sulfuro u oxígeno. Tal sustituyente unido puede comprender de 5 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 8 a 10 átomos de carbono, y opcionalmente incluir de 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de resorcinol sustituido adecuados que comprenden sustituyentes alifáticos cíclicos que unen las posiciones 2 y 3 incluyen Zearalenona y β -Zearalanol:



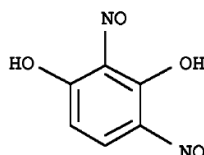
Zearalanona



β -Zearalanol

Zearalenona y β -Zearalanol están disponible en el mercado en Sigma Chemicals de St. Louis, Missouri.

En ciertas otras realizaciones, el resorcinol sustituido comprende sustituyentes que comprenden haluro y/o nitroso. Los ejemplos adecuados contienen $-Cl$ o $-N=O$ unido directamente al anillo de benceno. Estos sustituyentes pueden existir por ejemplo en la posición 2 y 4, 2 y 6 o 4 y 6. Un ejemplo de resorcinol modificado por dihaluro es 2,6-diclororesorcinol. Un ejemplo de un resorcinol sustituido por dinitroso es 2,4-dinitrososorcinol:



2,4-dinitrososorcinol

2,6-diclororesorcinol y 2,4-dinitrorresorcinol están disponibles en City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

Los resorcinol sustituido se preparan mediante medios conocidos en la técnica, por ejemplo, usando técnicas descritas en la patente de Estados Unidos N° 4.337.370.

Los resorcinolos sustituidos pueden tener cualquier peso molecular adecuado. En ciertas realizaciones, el peso molecular del resorcinol sustituido oscila entre aproximadamente 175 y aproximadamente 300.

EXPRESIÓN DE CRABP II

En una realización de la invención, la concentración de inhibidor de NFκB en la composición se selecciona para proporcionar, en combinación con el retinoide, al menos aproximadamente un 15% de sinergia en expresión de CRABP II como lo mide el TEST DE EXPRESIÓN DE CRABP II, descrito más abajo. Tal combinación permite ventajosamente el uso de niveles relativamente bajos de retinoides, que a veces son irritantes, mientras se mantiene un alto grado de actividad de retinoide. En humanos, el gen CPABP II codifica la síntesis de proteína que se enlaza con ácido retinoico celular. Así, la expresión del gen CRABP II está directamente relacionada y tiene una fuerte correlación con la eficacia de retinoide. Los inventores han descubierto que la presencia de inhibidor de NFκB en una composición que contiene un retinoide mejora o potencia los efectos beneficiosos de retinoide tal y como lo mide la expresión de CRABP II.

El grado de sinergia conocido en la expresión de CRABP II “% sinergia” para una combinación particular de retinoide e inhibidor de NFκB puede determinarse usando el TEST DE EXPRESIÓN DE CRABP II. El TEST DE EXPRESIÓN DE CRABP II se realiza de la siguiente manera. Se preparan explantes de piel ex vivo de un centímetro de diámetro a partir de biopsia abdominal de piel después de cirugía plástica. Los explantes de la piel se mantienen en medio de cultivo KGM gold™ complementado con anfotericina B, 0,125 µg/ml a 37°C, en una atmósfera de agua saturada durante las 48 horas de duración del test. Los explantes se colocan en una placa convencional de prueba, con la superficie epidérmica orientada hacia arriba y en suficiente medio de cultivo como para sumergirse casi pero no por completo la muestra (esto es, la superficie epidérmica sobresale de la superficie superior del medio). La composición de la prueba se aplica a la superficie epidérmica que sobresale del medio de cultivo. Después de 48 horas, usando técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica, los explantes se retiran, de los cuales se extrae mRNA epidérmico y la expresión del gen CPABP II se mide mediante PCR cuantitativo en tiempo real (PRT-PCR) usando secuencia de oligonucleótidos.

Una base de emulsión de agua-en-aceite que contiene el retinoide deseado se usa para la composición de la prueba. El inhibidor de NFκB puede incluirse opcionalmente en la composición de la prueba o mezclarse por separado en el medio de cultivo. Por ejemplo, dependiendo del índice de penetración relativa del inhibidor de NFκB, puede ser deseable incluirlo en la composición de prueba o el medio de cultivo para eliminar el índice de penetración como una variable en la prueba. Si está contenido en el medio de cultivo, el inhibidor de NFκB no necesita penetrar en la epidermis desde la superficie epidérmica protuberante, sino más bien penetrar en la epidermis desde el medio de cultivo subyacente. Si el inhibidor de NFκB está incluido en la composición de prueba, el inhibidor de NFκB debe penetrar en la epidermis desde la superficie epidérmica protuberante.

La concentración de agua en la composición de la prueba puede ajustarse para admitir suficientes niveles de retinol (e inhibidor de NFκB, si están presentes en la composición de la prueba). Un ejemplo de emulsión base adecuada de aceite-en-agua que puede usarse en la composición de la prueba se muestra en la Tabla 1 más abajo.

Tabla 1: Emulsión base adecuada de aceite-en-agua para TEST DE EXPRESIÓN DE CRABP II

Nombre comercial	INCI	Concentración (porcentaje de peso)
Agua, desmineralizada	Agua	83,4
Carbopol Ultrez 10	Carbómero	0,4
Agente quelante Edeta BP	Disodio EDTA	0,1
Nipagin M	Metilparabeno	0,2
Propylparaben	Propilparabeno	0,15
Phenoxyethanol	Fenoxietanol	0,5
Sodium Hydroxide	Hidróxido de sodio	0,1
Simulsol 165	Estearato PEG-100; Estearato de glicerilo	2,0
Nipnox BHT	BHT	0,1
Lanette 16	Alcohol cetílico; alcohol estearílico; alcohol miristílico	1,0
DUB INN	Isononil Isononanoato	7,0
Propylene Glycol	Glicol de propileno	5,0
Ascorbic Acid Crystalline	Ácido ascórbico	0,05

La expresión de CRABPII se determina (i) individualmente para una cantidad dada de retinoide, (ii) individualmente para una cantidad dada de inhibidor de NFkB, e (iii) para una mezcla de cantidad de retinoide (i) y el inhibidor de NFkB en cantidad (ii). El % sinergia se calcula con la siguiente fórmula:

$$\% \text{Sinergia} = 100\% \times \left[\frac{\text{CRABPII}_{\text{mezcla}}}{(\text{CRABPII}_{\text{retinoide}} + \text{CRABPII}_{\text{inhibidor NFkB}})} - 1 \right]$$

Mientras la concentración de inhibidor de NFkB puede seleccionarse para proporcionar al menos aproximadamente 15% de expresión CRABPII sinérgica para la composición de la invención, en ciertas realizaciones, el nivel del inhibidor de NFkB puede seleccionarse para proporcionar un nivel más alto de sinergia, como al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 80% de sinergia, en expresión de CRABPII.

La concentración de inhibidor de NFkB, en una realización, puede seleccionarse, por ejemplo, usando los resultados del TEST DE INHIBICIÓN DE NFkB en varias concentraciones (por ejemplo, 4 o más), como se muestra en el Ejemplo 1 más abajo. La concentración de inhibidor de NFkB puede seleccionarse, por ejemplo, para proporcionar una inhibición porcentual de NFkB de al menos aproximadamente 35%, preferentemente al menos aproximadamente 55%, más preferentemente al menos aproximadamente 70%, más preferentemente al menos aproximadamente 90%, cuando se prueba en una concentración de 10 microgramos por mililitro. Esta concentración de inhibidor de NFkB puede combinarse en la composición con no más de aproximadamente 0,075% por peso de retinoide y puede determinarse el % de sinergia en la expresión de CRABPII, como se muestra en el Ejemplo 2 más abajo.

Los inventores han observado que, en ciertas realizaciones, la sinergia en la expresión de CRABPII puede observarse sorprendentemente no solamente en una baja concentración de retinoide (no más de aproximadamente 0,075% por peso), sino también en bajas concentraciones de inhibidor de NFkB. Esto es ventajoso, ya que la concentración de retinoide puede mantenerse en un nivel bajo, evitando los posibles efectos secundarios negativos de irritación del retinoide, mientras se obtiene un impulso potente en la eficacia del inhibidor de NFkB.

En la invención, la composición incluye desde 0,01% a 0,075% por peso de retinoide. En una realización preferente, la composición incluye aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% de un inhibidor de NFkB.

Composición tópica

Las composiciones de la presente invención se aplican tópicamente a la piel y/o cabello humano. Además del inhibidor de NFkB y retinoide, la composición incluye además un transportador tópico cosméticamente aceptable que puede ser desde aproximadamente 50% a aproximadamente 99,99% por peso de la composición (por ejemplo, desde aproximadamente 80% a aproximadamente 99,9% por peso de la composición). En una realización preferente de la invención, el transportador cosméticamente aceptable es o incluye agua. El transportador cosméticamente aceptable puede incluir uno o más ingredientes seleccionados del grupo consistente en agentes húmedos, emolientes, aceites, humectantes y similares. En una realización, el transportador tópico cosméticamente aceptable es o incluye un sustrato tal como una tela no tejida o un material película.

Las composiciones pueden hacerse en una amplia variedad de tipos de productos que incluyen, aunque no se limitan a, lociones, cremas, geles, barras, atomizadores, pomadas, jabones líquidos limpiadores y barras sólidas, champús, pastas, espumas, polvos, mousses, cremas para afeitado, toallitas, parches, hidrogeles, productos que forman películas, mascarillas faciales y mascarillas para piel, películas y maquillaje tal como bases de maquillaje y máscaras de pestañas. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de transportadores tópicos cosméticamente aceptables incluyendo, aunque sin limitarse a, soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos y liposomas.

Las composiciones útiles en la presente invención pueden formularse como soluciones. Las soluciones típicamente incluyen un disolvente acuoso u orgánico (por ejemplo, desde aproximadamente 50% a aproximadamente 99,99% o desde aproximadamente 90% a aproximadamente 99% de un disolvente acuoso u orgánico cosméticamente aceptable). Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen glicol de propileno, glicol de polietileno (200-600), glicol de polipropileno (425-2025), glicerol, 1,2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol y mezclas de los mismos.

Las composiciones útiles en la invención objeto pueden formularse como una solución que comprende un emoliente. Tales composiciones contienen preferentemente desde aproximadamente 2% a aproximadamente 50% de emoliente(s). Como aquí se usa, "emolientes" se refiere a materiales usados para la prevención o alivio de sequedad, como la prevención de pérdida transepidérmica de agua de la piel. Los ejemplos de emolientes incluyen, aunque no se limitan a, aceites vegetales, aceites minerales, ésteres grasos y similares.

A partir de tal solución puede hacerse una loción. Las lociones contienen típicamente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, desde aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente y desde aproximadamente 50% a aproximadamente 90% (por ejemplo, desde aproximadamente 60% a aproximadamente 80%) de agua.

Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una crema. Una crema contiene típicamente desde aproximadamente 5% a aproximadamente 50% (por ejemplo, desde aproximadamente 10% a aproximadamente 20%) de un emoliente y desde aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (por ejemplo, desde aproximadamente 50% a aproximadamente 75%) de agua.

Aunque es preferente que la composición de la presente invención incluya agua, la composición puede ser alternativamente anhidra o una pomada que no incluya agua pero sí disolventes orgánicos y/o silicona, aceites, lípidos y ceras. Una pomada puede contener una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos. Una pomada puede contener desde aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un emoliente más desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% de un agente espesante.

La composición puede formularse como una emulsión. Si el transportador tópico es una emulsión, desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, desde aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) del transportador contiene un emulsionante. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Ejemplos de emulsionantes adecuados incluyen aquellos típicamente identificados como tales en la técnica de cuidado personal y formulaciones cosméticas.

Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente, tales lociones contienen desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de un emulsionante. Tales cremas contienen desde aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, desde aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente; desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% (por ejemplo, desde aproximadamente 30% a aproximadamente 70%) de agua; y desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, desde aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) de un emulsionante.

Las preparaciones para cuidado de la piel con emulsión sencilla, como lociones y cremas, del tipo de aceite-en-agua y agua-en-aceite son bien conocidas en la técnica de la cosmética y son útiles en la invención objeto. Las composiciones con múltiples emulsiones, como las del tipo de agua-en-aceite-en-agua o del tipo de aceite-en-agua-en-aceite, son también útiles en la invención objeto. En general, las emulsiones sencillas o con múltiples fases contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

Las composiciones de esta invención pueden formularse como un gel (por ejemplo, un gel acuoso, con alcohol, con alcohol/agua, o con aceite usando un agente gelificante adecuado. Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y/o alcohólicos incluyen, aunque no se limitan a, gomas naturales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y acrilato, y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa). Los agentes gelificantes adecuados para aceites (como aceite mineral) incluyen, aunque no se limitan a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Tales geles típicamente contiene entre aproximadamente 0,1% y 5% por peso, de tales agentes gelificantes.

Las composiciones de la presente invención pueden también formularse en una formulación sólida (por ejemplo, una barra con base de cera, una composición con barra de jabón, polvo o una toallita que contiene polvo).

Las composiciones útiles en la invención objeto pueden contener, además de los componentes anteriormente mencionados, una amplia variedad de materiales adicionales solubles en aceite y/o materiales solubles en agua convencionalmente usados en composiciones para uso en piel o pelo, en sus niveles establecidos por la técnica.

Agentes adicionales cosméticamente activos

En una realización, la composición contiene además otro agente cosméticamente activo. Como aquí se usa, un "agente cosméticamente activo" es un compuesto (por ejemplo, un compuesto sintético o un compuesto aislado de una fuente natural o un extracto natural) que tiene un efecto cosmético o terapéutico en la piel o pelo, incluyendo, aunque sin limita a, agentes anti-acné, agentes controladores de brillo, agentes antiinflamatorios (no inhibidores de NFkB), agentes antimicóticos, agentes antiparásitos, analgésicos externos, pantallas solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, surfactantes, hidratantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de energía, agentes anti-transpiración, astringentes, desodorantes, agentes reafirmantes, agentes anti-callos, y agentes para acondicionar pelo y/o piel.

En una realización, el agente se selecciona de, aunque sin limitar a, el grupo consistente en ácidos hidroxi, peróxido de benzoilo, D-pantenol, octilmetoxiciniamato, dióxido de titano, octilsalicilato, homosalato, avobenzona, carotenoides, antioxidantes radicales libres, trampas de centrifugación, aminas (por ejemplo, neutrol), ceramidas, ácidos grasos polisaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas inhibidoras, minerales, hormonas como estrógenos, esteroides como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10, péptidos, aminoácidos como prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones como NADH y FADH2 y otros extractos botánicos como aloe vera, matricaria, avena y derivados y mezclas de los mismos. El agente cosméticamente activo estará típicamente presente en la composición de la invención en una cantidad de

aproximadamente 0,001% a aproximadamente 20% por peso de la composición, por ejemplo, desde aproximadamente 0,005% a aproximadamente 10%, como desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%.

Ejemplos de vitaminas incluyen, aunque no se limitan a, vitaminas B como vitamina B3, vitamina B5 y vitamina B12, vitamina C, vitamina K y diferentes formas de vitamina E como alfa, beta, gamma o delta tocoferoles o sus mezclas y derivados de las mismas.

Ejemplos de ácidos hidroxi incluyen, aunque no se limitan a, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico y ácido tartárico.

Ejemplos de antioxidantes incluyen, aunque no se limitan a, antioxidantes solubles en agua como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina y ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, aunque no se limitan a, hidroxitolueno butilado, tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, aunque no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Ejemplos de tales extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino y propóleo.

Otros materiales

Varios otros materiales pueden también estar presentes en la composición, como se conoce en la técnica. Estos incluyen humectantes, ajustadores de pH, agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), fragancias, tintes y conservantes (por ejemplo, parabenos), como aquellos comúnmente usados en formulaciones cosméticas.

La composición y formulaciones y productos que contienen tales composiciones de la presente invención pueden prepararse usando metodología que es bien conocida por los expertos en la técnica.

Método de uso

Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse tópicamente a piel de mamífero que necesite tratamiento para mejorar uno o más signos de envejecimiento de la piel o acné como se ha descrito anteriormente. En una realización, las composiciones se aplican a la piel que necesite una mejora en firmeza, textura, o la aparición de línea y arrugas. Las composiciones pueden aplicarse a la piel que necesite tal tratamiento de acuerdo con un régimen adecuado de tratamiento, por ejemplo, como máximo dos veces al día y como mínimo una vez cada tres días más o menos.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar otros estados de necesidad asociados con la piel. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar hiperpigmentación post-inflamatoria, para reducir el tamaño del poro, para reducir la producción de sebo o para suavizar cicatrices. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden aplicarse simultáneamente o después de varias horas de un exfoliante mecánico o físico como un tratamiento de microdermoabrasión o con un exfoliante químico o agente queratolítico como ácido salicílico. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a heridas leves o sitios pos-quirúrgicos para facilitar la curación.

Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse tópicamente a piel de mamífero en un método cosmético de tratamiento. En una realización, las composiciones se aplican a la piel donde la piel necesita una mejora en los signos de envejecimiento, como la necesidad de mejorar en firmeza, textura, la aparición de líneas o arrugas o la pérdida de elasticidad. En una realización adicional, las composiciones se aplican a la piel donde la piel necesita una mejora en los signos de acné, como la piel que tiene imperfecciones, lesiones o granos, granos pre-emergentes, puntos negros y/o espinillas.

Ejemplo 1: Inhibición de NFkB

El TEST DE INHIBICIÓN DE NFkB descrito anteriormente en muestras de prueba de Bay 11-7082 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), Tetrahidrocurcuminoides CG (Sabinsa Corporation, Piscataway, NJ), así como varias concentraciones de 4-hexilresorcinol. Los resultados se muestran en la Tabla 2, donde se presenta la activación reportera de gen NFkB (Luminiscencia, L) para las muestras de prueba y una muestra de control. También se presenta la inhibición porcentual de NFkB.

Tabla 2: Resultados de TEST DE INHIBICIÓN DE NFkB

	Activación de gen reportero NFkB (Luminiscencia L)	Inhibición porcentual NFkB
Sin tratar	1,2 ± 0,3	-
TNFα (100ng/ml) Estimulado "L _{control} "	108,2 ± 8,5	-
TNFα + 4-Hexilresorcinol (50 µg/ml)	9,3 ± 0,9	91,4%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (10 µg/ml)	29,3 ± 9,2	72,9%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (5 µg/ml)	55,1 ± 1,7	50,9%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (1 µg/ml)	106,1 ± 1,9	1,9%
TNFα + Tetrahidrocurcuminoides CG (10 µg/ml)	37,8 ± 2,6	65,1%
Bay 11-7082 (25 µM)	11,3 ± 5,6	89,5%

Bay 11-7082, Tetrahidrocurcuminoides CG y 4-hexilresorcinol mostraron fuerte inhibición de NFkB.

Ejemplo 2: 4-Hexilresorcinol y Retinol – Expresión de CRABP II

El TEST DE EXPRESIÓN CRABP II como se ha descrito anteriormente se realizó en una serie de composiciones de prueba que contenían retinol, 4-hexilresorcinol o combinaciones de ambos de estos compuestos. Para esta serie de pruebas, se usó la emulsión base de aceite-en-agua descrita en la Tabla 1. Retinol y/o 4-hexilresorcinol se incluyen ambos en la emulsión base de agua-en-aceite. Los valores para la expresión de CRABP II se presentan en la Tabla 3 más abajo. Para combinaciones, también se presenta el % de sinergia, calculado como se ha descrito anteriormente.

Tabla 3: EXPRESIÓN DE CRABP II

Ejemplo	Retinol (% Peso)	4-Hexilresorcinol (% Peso)	Expresión de CRABP II	% de Sinergia
Comp. 1	0,04	0	193	---
Comp. 2	0,075	0	322	---
Comp. 3	0,1	0	498	---
Comp. 4	0	0,5	4	---
Comp. 5	0	1	27	---
Ej. 1	0,04	0,5	387	96
Ej. 2	0,075	0,5	550	69
Comp. 6	0,04	1	232	5
Comp. 7	0,075	1	414	19
Comp. 8	0,1	1	225	-57

Como se muestra en la Tabla 3, la expresión de CRABP II está positivamente correlacionada con y es bastante sensible a la concentración de retinol en el rango probado. 4-Hexilresorcinol usado en cantidades bajas generalmente mejoraron la expresión de CRABP II, mientras que cantidades más altas de 4-hexilresorcinol generalmente redujeron la expresión de CRABP II. Sorprendentemente se observó respuesta sinérgica cuando la concentración de retinol no fue superior a aproximadamente 0,075% por peso de la composición. Además, la sinergia aumentó enormemente cuando la concentración de 4-hexilresorcinol fue aproximadamente 0,5% por peso (aproximadamente 50 µg/ml).

Ejemplo 3: Bay 11-7082 y Retinol – Expresión de CRABP II

El TEST DE EXPRESIÓN CRABP II se realizó en una serie de composiciones de prueba que contenían retinol, Bay 11-7082 o combinaciones de ambos. Para esta serie de pruebas, se usó la emulsión base de aceite-en-agua mostrada más abajo en la Tabla 4 para hacer el resto de las composiciones de prueba.

Tabla 4: Emulsión base aceite-en-agua

Ingrediente	Concentración (porcentaje de peso)
Agua	55,7123
Amonio Acriloildimetiltaurato/VP	0,5
Disodio EDTA	0,1
Glicerina	5,0
Glicol de butileno	2,0
PEG-8	5,0
Alcohol cetílico: Ceteareth-20	3,0
Alcohol estearílico: Ceteareth-20	3,0
Etilhexil Metoxicinnamato	2,0
Isohexadecano	1,5
PPG-15 éter estearílico; BHT	4,5
Pentaeritritil Tetraetilhexanoato	7,0
Butyrospermum Parkii (manteca de karité)	1,0
Acetato de tocoferilo	0,25
BHT	0,1
Dimeticona	2,0
Ciclohexasiloxano; Ciclopentasiloxano	2,01
Poliacrilamida; C13-C14 Isoparafina; Laureth-7	2,0
Nylon-12	3,0
Ácido ascórbico	0,05
Ácido cítrico	0,25
Hidróxido de sodio	0,0277

Para esta serie de pruebas, se incluyó retinol en la composición de prueba. Sin embargo, Bay 11-7082 no se incluyó en la emulsión base de agua-en-aceite, sino que se incluyó en el medio de cultivo. La expresión de CRABP II se presenta en la Tabla 5 más abajo. Para combinaciones, también se presenta el % de sinergia.

Tabla 5: EXPRESIÓN DE CRABP II

Ejemplo	Retinol (% de peso)	Bay 11-7082 (μ M)	Expresión de CRABP II	% de sinergia
Comp. 9	0,04	0	324	---
Comp. 10	0	1	84	---
Comp. 11	0	10	115	---
Ej. 3	0,04	1	631	54
Comp. 12	0,04	10	347	-21

Como se muestra en la Tabla 5, la expresión de CRABP II resultó ser sinérgico para combinaciones de retinol con el inhibidor de NF κ B Bay 11-7082. Mientras la combinación de 0,04% retinol con 1 μ M de Bay 11-7082 mostró expresión sinérgica de CRABP II, no se observó sinergia para la combinación de 0,04% retinol con 10 μ M de Bay 11-7082.

Los datos demuestran que la combinación de un inhibidor de NF κ B y un retinoide en una composición donde el retinoide está presente en una concentración no superior a aproximadamente 0,075% por peso de la composición produce un aumento sinérgico sorprendente en la actividad del retinol.

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición que comprende un retinoide, un inhibidor de NFkB, y un transportador tópico cosméticamente aceptable, donde la cantidad de retinoide en la composición es de 0,01% a 0,075% por peso de la composición, y donde dicho inhibidor de NFkB se selecciona del grupo consistente en resorcinolos sustituidos, (E)-3-(4-metilfenilsulfonil)-2-propenonitrilo y combinaciones de los mismos.
- 10 2. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho inhibidor de NFkB es un resorcinol sustituido.
3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho inhibidor de NFkB es 4-hexilresorcinol.
- 15 4. La composición de la reivindicación 3 que comprende no más de 0,5% por peso de 4-hexilresorcinol.
5. La composición de la reivindicación 3 que comprende de 0,1% a 0,5% por peso de 4-hexilresorcinol.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho retinoide es retinol.
- 20 7. La composición de la reivindicación 6 que comprende de 0,01% a 0,06% por peso de retinol.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición incluye de 0,1 a 0,5% por peso del inhibidor de NFkB.
- 25 9. Una composición como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método para tratar piel de mamífero, que comprende en aplicar la composición a dicha piel.
- 30 10. Una composición como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en un método para tratar envejecimiento de la piel, donde dicha piel necesita mejorar un signo de envejecimiento de la piel.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicha piel necesita mejorar en firmeza, textura, aparición de líneas o arrugas, o pérdida de elasticidad.
- 35 12. Una composición como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en un método para tratar acné, donde dicha piel necesita mejorar un signo de acné.
13. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicha piel comprende imperfecciones, lesiones o granos, granos pre-emergentes, puntos negros y/o espinillas.
- 40 14. Un método no terapéutico para tratar piel de mamífero, que comprende aplicar a dicha piel la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 45 15. Un método no terapéutico para tratar envejecimiento de la piel, que comprende aplicar a dicha piel la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicha piel necesita mejorar un signo de envejecimiento de la piel.
16. El método no terapéutico de la reivindicación 15, donde dicha piel necesita mejorar en firmeza, textura, aparición de líneas o arrugas, o la pérdida de elasticidad.